

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

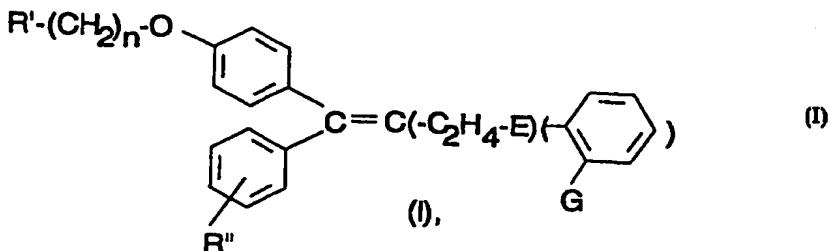


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|--|--|---|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 317/18, 317/28, 317/44, 323/12, 323/60, C07D 213/32, 213/34, A61K 31/10, 31/44 | | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/03046 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Januar 1997 (30.01.97) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/03034 | | (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1996 (08.07.96) | | (30) Prioritätsdaten: 195 26 146.1 7. Juli 1995 (07.07.95) DE | |
| (71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. | |
| (72) Erfinder: BOHLMANN, Rolf; Kühler Weg 6a, D-14055 Berlin (DE). HEINDL, Joseph; Eitel-Fritz-Strasse 40, D-14129 Berlin (DE). KÜNZER, Hermann; Turiner Strasse 4, D- 13347 Berlin (DE). NISHINO, Yukishige; Lanzendorfer Weg 14, D-14089 Berlin (DE). PARCZYK, Karsten; Ahliener Weg 9b, D-12207 Berlin (DE). SCHNEIDER, Martin; Schluchseestrasse 6a, D-13469 Berlin (DE). | | | |

(54) Title: TRIPHENYL ETHYLENES WITH ANTI-OESTROGENIC PROPERTIES

(54) Bezeichnung: TRIPHENYLETHYLENE MIT ANTIESTROGENEN EIGENSCHAFTEN



(57) Abstract

New triphenyl ethylenes have the general formula (I), in which n is an integer from 1 to 10, R' is a sulphur-containing organic rest, R'' is a hydrogen atom, an iodine atom or a hydroxyl group, E is a hydrogen atom, G is a hydrogen atom, or E and G form together a methylene bridge. These new compounds have strong anti-oestrogenic properties and are suitable for producing medicaments, for example for treating mammary carcinoma.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Triphenylethylenen der allgemeinen Formel (I), worin n eine ganze Zahl von 1 bis 10, R' einen schwefelhaltigen organischen Rest, R'' ein Wasserstoffatom, ein Jodatom oder eine Hydroxygruppe, E ein Wasserstoffatom, G ein Wasserstoffatom oder E und G gemeinsam eine Methylenbrücke bedeuten. Die neuen Verbindungen besitzen starke antiestrogene Eigenschaften und sind zur Herstellung von Arzneimitteln, beispielsweise zur Behandlung des Mammacarcinoms, geeignet.

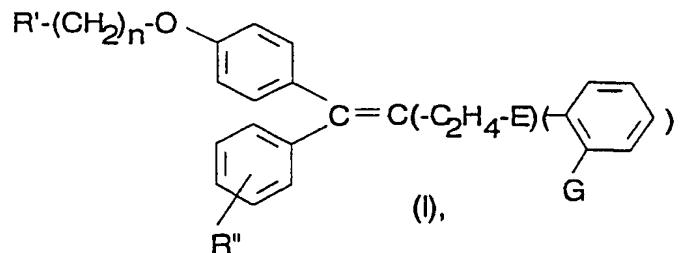
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauritanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

TRIPHENYLETHYLENE MIT ANTIESTROGENEN EIGENSCHAFTEN Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft Triphenylethylene der allgemeinen Formel I



worin

n eine ganze Zahl von 1 bis 10,

R' einen schwefelhaltigen organischen Rest,

R" ein Wasserstoffatom, ein Jodatom oder eine Hydroxygruppe.

E ein Wasserstoffatom

G ein Wasserstoffatom oder

E und G gemeinsam eine Methylenbrücke

bedeuten

Der schwefelhaltige organische Rest R' ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel



in der A entweder eine direkte Bindung oder eine Aminobrücke $-\text{NR}^1\text{-(CH}_2\text{)}_l-$, worin R^1 für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und l für eine ganze Zahl von 1-5 steht.

x = 0.1 oder 2.

B entweder eine direkte Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, aliphatische, lineare oder verzweigte Kette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und

R einen aus der Gruppe der Substituenten Wasserstoffatom, teilweise oder vollständig fluorierte gesättigte, aliphatische, lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder Heteroarylrest, Amidrest der Formel $-C(O)NR^1R^2$, worin R¹ und R², identisch oder verschieden, ein Wasserstoffatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-8 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt unter

den Aryl-, Alkyl- oder Dialkylamino-, Hydroxy-, Halogen- oder veresterten Carboxylresten, darstellen oder R¹ und R² mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome, ausgewählt unter den Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatomen, enthält und gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei zumindest einer der Substituenten R¹ und R² kein Wasserstoffatom ist, ausgewählten Rest bedeuten.

Die R' und den Phenoxyrest trennende Alkylengruppe -(CH₂)_n- ist vorzugsweise eine Di- bis Hexamethylengruppe, d. h. n ist vorzugsweise 2, 3, 4, 5 oder 6.

A kann gleichermaßen eine direkte Bindung oder eine Aminobrücke -NR¹-(CH₂)₁- bedeuten. Im letzteren Falle ist für R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Ethyl-, n- oder iso-Propyl-, n-, iso- oder tert.-Butyl- oder eine Pentylgruppe bevorzugt. Insbesondere bedeutet R¹ dann eine Methylgruppe.

Der Index 1 der Alkylengruppe beträgt vorzugsweise 1, 2 oder 3.

Für x in der Gruppe -S(O)_x- gibt es keine Bevorzugung, so daß durch diese ein Sulfid, Sulfoxid oder Sulfon konstituiert wird.

Die Gruppe B bedeutet in erster Linie eine gesättigte oder ungesättigte, aliphatische, lineare oder verzweigte Kette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise steht B in diesem Falle für eine Methylen- bis Hexamethylengruppe oder für die Ethindiygruppe.

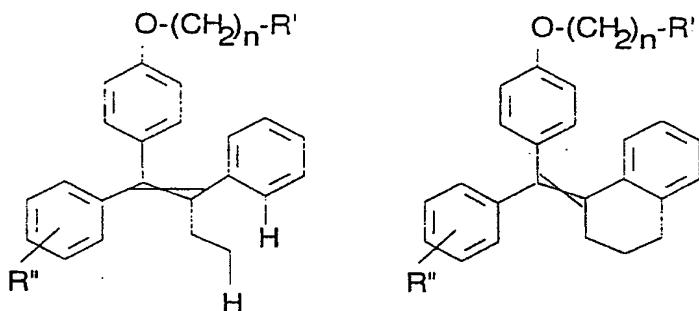
Der terminale Substituent R ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Perfluormethyl- oder -ethylgruppe, ein Phenylrest, ein 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, ein 2- oder 3-Furyl-, ein 2- oder 3-Thienyl-, ein 2- oder 3-Pyrrolyl-, ein 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, ein Pyrazinyl-, ein 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder ein 3- oder 4-Pyridazinylrest, ein Amidrest der Formel -C(O)NR¹R², worin R¹ und R² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-8 Kohlenstoffatomen, und davon insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, n- oder iso-Propyl-, n-, iso- oder tert.-Butyl- oder eine Pentylgruppe und insbesondere die Kombination Methyl-/iso-Propyl- oder Methyl-/tert.-Butyl- bedeuten. Der in R¹/R² mögliche Arylrest kann aus den unter R als möglich genannten Arylresten ausgewählt sein. Wenn R¹ und R² mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome, ausgewählt unter den Stickstoff-, Sauerstoff- und

Schwefelatomen, enthält, ist hierbei insbesondere an den Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin- oder Piperazinring gedacht.

Beim veresterten Carboxylrest in R¹/R² handelt es sich vorzugsweise um einen mit einem linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-8 Kohlenstoffatomen, und davon insbesondere mit einem Methyl-, Ethyl-, n- oder iso-Propyl-, n-, iso- oder tert.-Butyl- oder einem Pentylrest veresterten Carboxylrest.

Für den Substituenten R" kommen alle genannten Reste (H, OH, I) gleichermaßen in Betracht.

Die Substituenten E und G stehen entweder jeweils für ein Wasserstoffatom oder gemeinsam für eine Methylenbrücke, so daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I die folgenden beiden Teilformeln umfassen:



Die gekreuzten Linien \diagtimes zwischen den beiden olefinischen Kohlenstoffatomen deuten an, daß diese Doppelbindung sowohl E- als auch Z-konfiguriert sein kann. Die absolute Konfiguration läßt sich nicht von vornherein festlegen, da hier jeweils die Prioritäten der Phenylringe in Abhängigkeit von ihrer Substitution beachtet werden müssen.

Wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I als E/Z-Gemisch vorliegen oder anfallen, so lassen sich diese Gemische beispielsweise chromatographisch trennen.

Die Bedeutungen von n, A, x, B und R sind gemeinsam so ausgewählt, daß -O-(CH₂)_n-R' [d.h. -O-(CH₂)_n-A-S(O)_x-B-R] vorzugsweise eine der folgenden Seitenketten bildet:

- O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
- O-(CH₂)₅-S-(CH₂)₃-C₂F₅
- O-(CH₂)₅-SO₂-(CH₂)₃-C₂F₅
- O-(CH₂)₅-SO₂-CH₂-(2-Pyridinyl)
- O-(CH₂)₅-SO-CH₂-(2-Pyridinyl)

-O-(CH₂)₅-S-CH₂-(2-Pyridinyl)
 -O-(CH₂)₆-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₅-SO-CH₂-C≡C-Phenyl
 -O-(CH₂)₄-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₆-S-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₆-SO-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₆-SO₂-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₅-S-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₅-SO-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₅-SO₂-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₄-S-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₄-SO-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₄-SO₂-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₃-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₅-CH₃
 -O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₃-CH₃
 -O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₄-CH₃
 -O-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₂-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₃-SO-(CH₂)₃-C₂F₅

Nachstehend genannte Verbindungen sind im Rahmen vorliegender Erfindung bevorzugt:

{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfon
 4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-
 phenol

4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfoxid
(3-Phenylprop-2-inyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfoxid
{5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfoxid
{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfid
4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol
4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol
4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol
(5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid
(5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
3-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
3-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
(E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-pentyloxy] phenyl}-1-(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en
(E)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-1-(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en
{5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfon
{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1(Z)-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1(E)-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
4-(1-{4-[4-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-butyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[6-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-hexyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

(Z)-4-{12-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfinyl)-1-[4-(5-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-pentyloxy)-phenyl]-2-phenyl)dodec-1-enyl}-phenol

(E)-4-{12-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfinyl)-1-[4-(5-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-pentyloxy)-phenyl]-2-phenyl)dodec-1-enyl}-phenol

N-Butyl-2-(6-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-methylacetamid

N-Butyl-2-(6-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl]-phenoxy}-hexansulfinyl)-N-methylacetamid

N-Butyl-2-(6-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl]-phenoxy}-hexansulfonyl)-N-methylacetamid

(Z)-4-{12-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfonyl)-1-[4-(5-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfonyl)-pentyloxy)-phenyl]-2-phenyl)dodec-1-enyl}-phenol

4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfinyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfinyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfonyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-propylamino-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{3-[4-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylthio)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-ethyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylthio)-propyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[3-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulfinyl)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-ethyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-propylamino-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

N-Butyl-2-(4-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl-phenoxy}-butansulfinyl)-N-methylacetamid

N-Butyl-2-(4-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl-phenoxy}-pentansulfinyl)-N-methylacetamid.

Es wurde nunmehr gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I starke antiestrogene Eigenschaften besitzen (kompetitive Antiestrogene).

Verbindungen mit antiestrogenen Eigenschaften, d.h. Stoffe mit Hemmwirkungen gegenüber Estrogenen, wurden bereits in der Literatur beschrieben.

Als den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I strukturell am nächsten kommende Verbindung ist das Antiestrogen Tamoxifen zu nennen (Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1985, 21, 985 und J.S. Patterson, "10 Years of Tamoxifen in Breast Cancer" in Hormonal Manipulation of Cancer; Peptides, Growth Factors and New (Anti) steroid Agents, Raven Press, New York (1987)). Tamoxifen weist die gleiche Grundstruktur wie die erfindungsgemäßen Verbindungen auf (R" = H, E und G jeweils H), am Phenoxyrest befindet sich hingegen eine 2-Dimethylaminoethylgruppe.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich zum einen Teil um reine Antiestrogene mit stärkerer antiestriger Wirkung als Tamoxifen oder zum anderen Teil um sogenannte Partialantagonisten, d. h. um Antiestrogene mit estrigerer Partialwirkung wie das Tamoxifen selbst. Die agonistische, estrige Wirkung ist aber in den erfindungsgemäßen Verbindungen in jedem Fall deutlich schwächer ausgeprägt als beim Tamoxifen. Im Gegensatz zum Tamoxifen tritt bei den Partialantagonisten der allgemeinen Formel I deren agonistische, estrige Wirkung gewebeselektiv (Gewebe und Knochen), nicht aber an anderen Organen auf, die als Zielorgane für Estrogene bekannt sind (z. B. Uterus, Vagina, Gehirn (ZNS)).

Desweiteren werden steroidale Antiestrogene in der europäischen Patentanmeldung 0 138 504 beschrieben.

Neuere steroidale Antiestrogene sind in den EP-AS 0 384 842 und 0 629 635 beschrieben, die einen 11 β -Phenylrest tragen.

Antiestrogene Indolderivate gehen bereits aus der deutschen Patentschrift 32 32 968, aus J. Med. Chem. 1983, 26, 113; J. Med. Chem., 1984, 27, 1439, Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. 1985, 21, 531 und Cancer Treatment Reviews 1984, 11, 147 sowie N-Aminoalkylindole, die neben ausgeprägter antiestriger Wirkung nur noch geringe estrige Aktivität aufweisen, aus der europäischen Patentanmeldung 0 348 341 hervor.

Hydroxylierte 2-Phenylindole, die in Form von Diamin-platin (II)-Komplex-Verbindungen vorliegen, werden in der deutschen Offenlegungsschrift 37 30 746 genannt.

Eine Vielzahl verschiedenartigster Verbindungen - u. a. solche steroidalen Ursprungs als auch solche mit 2-Phenylindol-Grundgerüst - die als Antiestrogen wirken und/oder die Estrogenbiosynthese unterdrücken, werden in der WO 93/10741 offenbart.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Anmeldung zeichnen sich im Vergleich zu den bereits bekannten Tamoxifenderivaten durch neuartige Seitenketten am Phenoxyrest aus. Diese Strukturmodifikation führt zu besonders hoch antiestrogen wirksamen Verbindungen, wie in Transaktivierungstests nachgewiesen wurde. Wie erwähnt kann in den erfindungsgemäßen Verbindungen noch eine estrogene Partialwirkung vorhanden sein. Die antiestrogenen und gegebenenfalls estrogenen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in Transaktivierungsassays bestimmt [Demirpence E., Duchesne M.-J., Badia E., Gagne D. und Pons M.: MVLN Cells: A Bioluminescent MCF-7-Derived Cell Line to study the Modulation of Estrogenic Activity; J. Steroid. Molec. Biol. Vol. 46, No. 3, 355 - 364 (1993) sowie Savouret J. F., Bailly A., Misrahi M., Rauch C., Redeuilh G., Chauchereau A. und Milgrom E.: Characterization of the Hormone Responsive Element involved in the Regulation of the Progesterone Receptor Gene, The EMBO Journal Vol. 10, No. 7, 1875 - 1883 (1991)].

Die antiproliferative Aktivität der neuen Verbindungen in Mammakarzinom-Zelllinien ist höher als die des Tamoxifens.

Die IC₅₀-Werte für die neuen Verbindungen liegen im nanomolaren Bereich. In der HeLa-Zelllinie ergeben sich für die Verbindungen der Beispiele 5, 12, 13 und 16 folgende IC₅₀-Werte (Testdurchführung gemäß der oben angegebenen Literaturstellen):

| Verbindung | IC ₅₀ [nM] |
|--|-----------------------|
| 4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol (Beispiel 5) | 1,0 |
| 4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol (Beispiel 11) | 5,0 |
| 4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol (Beispiel 12) | 2,8 |
| (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid (Beispiel 15) | 17,0 |

Die Verbindungen wirken hemmend auf das Wachstum von hormonabhängigen Tumorzellen, insbesondere hemmen sie das Wachstum von estrogen-abhängigen menschlichen Mammatumorzellen (MCF-7).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere wenn es reine Antiestrogene sind, eignen sich somit zur Therapie von estrogen-abhängigen Erkrankungen, zum Beispiel Mammacarcinom, Endometriumcarcinom, Prostatahyperplasie, anovulatorische Infertilität und Melanom.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit gewebeselektiver estrogener Partialwirkung können in erster Linie zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose und zur Herstellung von Präparaten für die Substitutionstherapie in der Prae-, Peri- und Postmenopause (HRT) Verwendung finden (Black, L.J., Sato, M., Rowley, E.R., Magee, D.E., Bekele, A., Williams, D.C., Cullinan, G.J., Bendele, R., Kauffman, R.F., Bensch, W.R., Frolik, C.A., Termine, J.D. and Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481 HCl] prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats; J. Clin. Invest. 93: 63 - 69, 1994). Die estrogene Partialwirkung tritt ausschließlich am gewünschten Zielorgan auf.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von östrogenabhängigen Krankheiten und Tumoren und von Arzneimitteln für die Hormonsubstitutions-Therapie (HRT).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.; H.v. Czeisch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind. Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf in Würtemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden. Die zu verabreichende Menge der Verbindungen schwankt innerhalb eines

weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustandes und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,1-25 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5-5 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen. Beim Menschen entspricht dies einer täglichen Dosis von 5 bis 1250 mg.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées usw. infrage. die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelantine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. Die einzelnen Dosierungseinheiten für die orale Applikation können beispielsweise 5 bis 500 mg des Wirkstoffs enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsmittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach verschiedenen, nachstehend näher erläuterten Verfahren erfolgen. Ein Überblick über die Methoden zur Herstellung von Triphenylethylenen (TPEs) findet sich bei R. A. Magarian et al., "The Medicinal Chemistry of Nonsteroidal Antiestrogens: A Review"; Current Medicinal Chemistry, 1994, 1, S. 61-104, siehe dort insbesondere Kapitel XI. Die Definitionen der jeweiligen Substituenten sind, soweit sie in der allgemeinen Formel I nicht vorkommen, den nachstehenden Reaktionsschemata zu entnehmen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß hergestellt, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Grignardreaktion mit einer Phenoxyverbindung der allgemeinen Formel III und Wasserabspaltung in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt wird. Nach Abspaltung von R'' in der allgemeinen Formel IV erhält man eine Verbindung der allgemeinen Formel V, in der die Gruppe X durch den Rest R' ersetzt wird. Man erhält Verbindungen der allgemeinen Formel VI, die gegebenenfalls nach Schutzgruppenabspaltung und gegebenenfalls Oxidation in Verbindungen der allgemeinen

Formel I übergehen. Die bei dieser Methode gebildeten stereoisomeren Formen können beispielsweise chromatographisch getrennt werden.

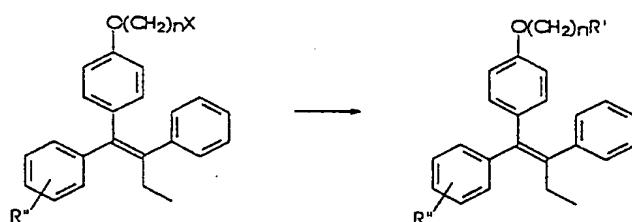


$R'' = H, \text{Alkyl, Si(Alkyl)}_3$
 $X = Br, I$

Formel II

Formel III

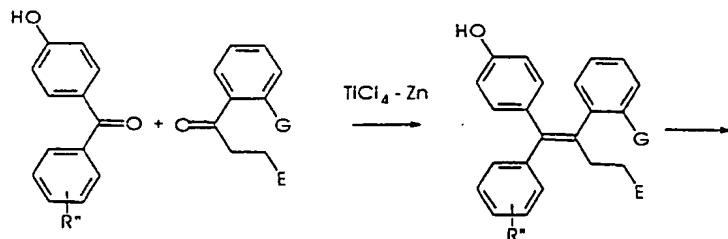
Formel IV



Formel V

Formel VI

Eine andere erfindungsgemäße Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung zweier Ketone der allgemeinen Formeln VII und VIII mit "low valent" Ti-Salzen nach McMurry zu Verbindungen der allgemeinen Formel IX und gegebenenfalls anschließende Schutzgruppenabspaltung und gegebenenfalls Oxidation zu Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die gebildeten stereoisomeren Formen können chromatographisch getrennt werden.

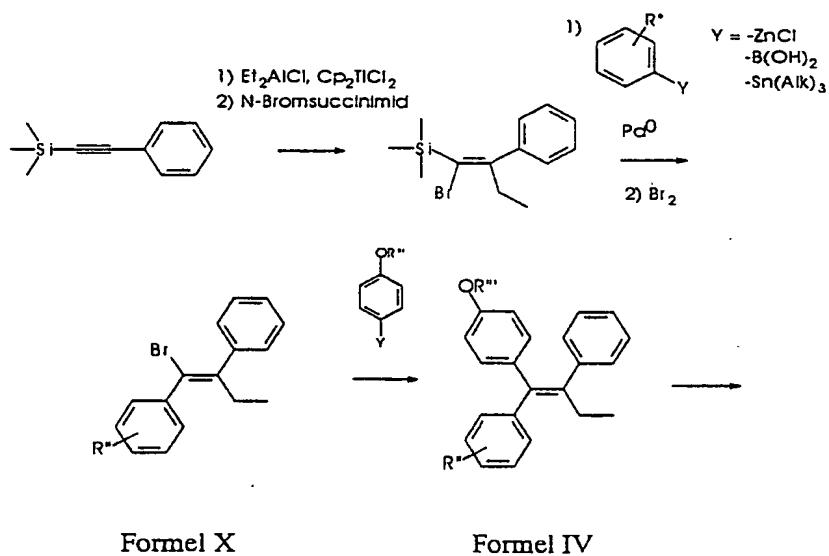


Formel VII

Formel VIII

Formel IX

Eine dritte Methode [R. B. Miller*, M. I. Al-Hassan, *J. Org. Chem.* 50, 1985, 2121-2123] zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besteht in der Umsetzung von 2-Phenyl-1-trimethylsilylacetylen mit Diethylaluminiumchlorid in Gegenwart von Ti^{2+} -Komplexen, Bromierung des Intermediats mit N-Bromsuccinimid, palladium-katalysierte Arylierung und Halogenierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel X. Erneute palladiumkatalysierte Arylierung liefert Verbindungen der allgemeinen Formel IV, die sich wie oben beschrieben in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführen lassen. Die stereoisomeren Formen lassen sich bei dieser Synthese durch die Reihenfolge der Arylierungen gezielt herstellen.



Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung. Innerhalb der Beispiele ist auch die Darstellung der benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II beschrieben. Homologe Verbindungen zu den in den nachstehend Beispielen wiedergegebenen werden durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung entsprechender homologer Reagenzien erhalten.

Beispiel 1

{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid

a) 1-[4-(5-Brompent-1-yloxy)-phenyl]-(E,Z)-1,2-diphenyl-but-1-en

Eine Lösung von 18.4 g 4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenol [D. W. Robertson, J. A. Katzenellenbogen, D. J. Ellen, A. Rorke, B. S. Katzenellenbogen, *J. Steroid Biochem.*, 1982, 16, 1-13] in 60 ml Dimethylformamid wird mit 22 g Cäsiumcarbonat und 15.5 g 1,5-Dibrompentan 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Essigester / Diethylether verdünnt, viermal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 19.5 g 1-[4-(5-Brompent-1-yloxy)-phenyl]-(E,Z)-1,2-diphenyl-but-1-en als Öl.

b) {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid

Eine Lösung von 10.3 g 4,4,4,5,5-Pentafluorpentylthioacetat in 45 ml Methanol wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 8.2 ml 30%iger Natriummethylatlösung in Methanol versetzt und 0.25 Stunden nachgerührt. Dieses Reaktionsgemisch gibt man zu einer Lösung von 9.8 g 1-[4-(5-Brompent-1-yloxy)-phenyl]-(E,Z)-1,2-diphenyl-but-1-en in 25 ml Methanol und 10 ml Diethylether und röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird i.Vak. eingeengt mit Diethylether und Wasser aufgenommen, die organischen Phasen mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Diethylether chromatographiert. Man erhält 8.0 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid als Öl.

Beispiel 2

{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid

Eine Lösung von 3.5 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid in 120 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 6 ml Wasser und 1.58 mg Natriumperiodat versetzt und 18 Stunden gerührt. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Dichlormethan / Wasser aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 3.5 g {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 78-82 °C. Erneute Chromatographie liefert reines {5-[4-((Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-

pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid vom Schmelzpunkt 84-85 °C sowie reines {5-[4-((E)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid vom Schmelzpunkt 91-93 °C.

Beispiel 3

{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfon

Eine Lösung von 3.5 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid in 100 ml *tertiär*-Butanol wird bei Raumtemperatur mit 4.4 g 55%iger 3-Chlorperbenzoësäure versetzt und 2 Stunden gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumhydrogensulfatlösung, 2-normaler Natronlauge sowie Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 2.4 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfon als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 77-80 °C.

Beispiel 4

4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

a) 1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-*tertiär*-butyldimethylsiloxy-phenyl)-2-phenyl-butan-1-ol

Eine Lösung von 19.32 g (4-Brom-phenoxy)-*tertiär*-butyldimethylsilan in 50 ml Tetrahydrofuran wird zu einer Suspension von 1.58 g Magnesiumspänen in 100 ml Tetrahydrofuran bei 80 °C Badtemperatur zugetropft und 1 Stunde rückfluxiert. Dann wird auf 0 °C abgekühlt und es werden 6.0 g 1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-butan-1-on [D. W. Robertson, J. A. Katzenellenbogen, D. J. Ellen, A. Rorke, B. S. Katzenellenbogen, *J. Steroid Biochem.*, 1982, 16, 1-13] zugesetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung werden 60 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, mit Essigester verdünnt, mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 9.1 g 1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-*tertiär*-butyldimethylsiloxy-phenyl)-2-phenyl-butan-1-ol als Öl.

b) 4-[(E,Z)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol

Eine Lösung von 8.8 g 1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-*tertiär*-butyldimethylsiloxy-phenyl)-2-phenyl-butan-1-ol in 300 ml Methanol wird mit 5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Dann werden 100 ml Wasser und 300 ml Essigester zugesetzt, die organischen Phasen mit wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet, i.Vak. eingeengt und aus Hexan umkristallisiert. Man erhält 6.0 g 4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 120-125 °C.

c) (*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-[4-(5-brompent-1-yloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en

Eine Suspension von 5.7 g 4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol in 50 ml Acetonitril wird mit 2.0 g Kaliumcarbonat und 3.8 ml 1,5-Dibrompentan 5 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach erneuter Zugabe von 0.5 g Kaliumcarbonat sowie 3 ml 1,5-Dibrompentan und weiteren 15 Stunden bei 60 °C wird mit Wasser versetzt, mit 2-normaler Salzsäure angesäuert, mit Essigester verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Pentan / Diethylether chromatographiert. Man erhält 5.4 g (*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-[4-(5-brompent-1-yloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en als Öl.

d) (5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid

Eine Lösung von 5 g 4,4,4,5,5-Pentafluorpentylthioacetat in 20 ml Methanol wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 3.5 ml (18.7 mMol) Natriummethylatlösung in Methanol versetzt und 0.5 Stunden nachgerührt. Dieses Reaktionsgemisch gibt man zu einer Lösung von 5.2 g (*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-[4-(5-brompent-1-yloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en in 10 ml Methanol und 5 ml Diethylether und röhrt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird i.Vak. eingeengt mit Diethylether und Wasser aufgenommen, die organischen Phasen mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Pentan / Diethylether chromatographiert. Man erhält 6.1 g (5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid.

e) 4-((*E,Z*)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 6.1 g (5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid in 75 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 2.95 g N,N-Dimethylanilin und 4.29 g Aluminiumchlorid 2 Stunden im Eisbad gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 2-normaler Salzsäure versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Pentan / Diethylether chromatographiert. Man erhält 3.4 g 4-((*E,Z*)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol als Öl.

Beispiel 5

4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 1.7 g 4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol in 60 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 2.9 ml Wasser und 736 mg Natriumperiodat versetzt und 24 Stunden gerührt. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Dichlormethan / Wasser aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 1.5 g 4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol als Schaum. Erneute Chromatographie liefert reines 4-((Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol vom Schmelzpunkt 81-82 °C sowie reines 4-((E)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol vom Schmelzpunkt 107-108 °C.

Beispiel 6

4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 1.5 g 4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol in 40 ml *tertiär*-Butanol wird bei Raumtemperatur mit 1.75 g 55%iger 3-Chlorperbenzoësäure versetzt und 2 Stunden gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 1.1 g 4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol das nach Kristallisation aus Diethylether / Hexan bei 125-128 °C schmilzt.

Beispiel 7

(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfoxid

a) 6-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-1-hexanol

Eine Lösung von 220 mg 4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenol (Japan. Patent 05.112.510) und 140 mg 6-Brom-1-hexanol in 5 ml Dimethylformamid wird mit 252 mg Cäsiumcarbonat versetzt und die Suspension 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-15 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 189 mg 6-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-1-hexanol als gelbes Öl erhalten.

b) 6-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-hexyl-*p*-toluolsulfonat

Eine Lösung von 165 mg 6-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-1-hexanol in 1.3 ml Pyridin wird bei 0 °C mit 300 mg *p*-Toluolsulfansäureanhydrid versetzt und 5 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 2 M Salzsäure gegossen, dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-15 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 160 mg 6-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-hexyl-*p*-toluolsulfonat als Öl erhalten.

c) (4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfid

Eine Lösung von 122 mg 4,4,5,5,5-Pentafluorpentylthioacetat in 0.5 ml Methanol wird mit 0.1 ml einer 30 %igen Natriummethanolatlösung in Methanol versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wird eine Lösung von 150 mg 6-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-hexyl-*p*-toluolsulfonat in 0.5 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-10 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 45 mg (4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfid als gelbes Öl erhalten.

d) (4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfoxid

Eine Lösung von 38 mg (4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfid in 1 ml Methanol, 1 ml Tetrahydrofuran und 0,8 ml Wasser wird mit 15 mg Natriumperiodat versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-15 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 40 mg der Titelverbindung als gelbes Öl erhalten. IR (Film): 2930, 2860, 1605, 1502, 1283, 1244, 1070, 833 cm^{-1} .

Beispiel 8

(3-Phenylprop-2-inyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfoxid

a) 1-[4-(5-Brompentyloxy)-phenyl]-1-phenyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yliden)-methan

Eine Lösung von 500 mg 4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenol (Japan. Patent 05.112.510) und 650 mg 1,5-Dibrompentan in 5 ml Acetonitril wird mit 345 mg Kaliumcarbonat versetzt und 8 Stunden bei 60 °C (Badtemperatur) gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-5 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 625 mg 1-[4-(5-Brompentyloxy)-phenyl]-1-phenyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yliden)-methan als gelbes Öl erhalten.

b) 5-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-pentyl-thioacetat

Eine Lösung von 625 mg 1-[4-(5-Brompentyloxy)-phenyl]-1-phenyl-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yliden)-methan in 10 ml Aceton wird mit 309 mg Kaliumthioacetal versetzt und 4 Stunden bei 80 °C (Badtemperatur) gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-1 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 490 mg 5-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-pentyl-thioacetat als Öl erhalten.

c) (3-Phenylprop-2-nyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfid

Eine Lösung von 470 mg 5-{4-[(E,Z)-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl]-phenoxy}-pentyl-thioacetat in 1 ml Methanol und 1 ml Tetrahydrofuran wird mit 0.2 ml einer 30 %igen Natriummethanolatlösung in Methanol versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wird eine Lösung von 100 mg 1-Phenyl-3-brom-1-propin* in 1 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Diethylether ausgeschüttelt, die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan / 0-3 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 337 mg (3-Phenylprop-2-nyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfid als Öl erhalten.

* 1-Phenyl-3-brom-1-propin wird nach der von L. Brandsma in "Preparative Acetylenic Chemistry" Elsevier Verlag, 1988, S. 248 angegebenen Methode aus 3-Phenyl-2-propin-1-ol und Phosphortribromid hergestellt.

d) (3-Phenylprop-2-nyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfoxid

Unter den Bedingungen des Beispiele 7d werden 150 mg (3-Phenylprop-2-nyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfid mit 140 mg Natriumperiodat umgesetzt, aufbereitet und das Rohprodukt an Kieselgel mit Hexan / 0-25 % Ethylacetat chromatographiert. Es werden 91 mg der Titelverbindung als gelbes Öl erhalten. IR (Film): 3058, 2925, 2860, 1605, 1503, 1440, 1240, 1172, 1040, 835 cm⁻¹.

Beispiel 9

{5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfoxid

Eine Lösung von 5.1 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfid (Beispiel 10) in 200 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 10 ml Wasser und 2.61 g Natriumperiodat versetzt und 3 Stunden gerührt. Dann wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, mit Dichlormethan / Wasser aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan / Aceton chromatographiert. Man erhält 4.8 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfoxid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 107-112 °C.

Beispiel 10

{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfid

a) {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-thioacetat

Eine Lösung von 9.7 g (E,Z)-1-[4-(5-Brompent-1-yloxy)-phenyl]-1,2-diphenyl-but-1-en in 160 ml Aceton wird mit 4.93 g Kaliumthioacetat 2 Stunden refluxiert. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Wasser versetzt, zweimal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Pentan / Diethylether chromatographiert. Man erhält 7.5 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-thioacetat als Öl.

b) {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfid

Eine Lösung von 7.3 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-thioacetat in 75 ml Methanol und 45 ml Diethylether wird mit 3.6 ml 30%iger Natriummethylatlösung 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wird die Reaktionslösung aus 4.035 g 2-Picolylchlorid Hydrochlorid in 40 ml Methanol und 5.5 ml 30%iger Natriummethylatlösung, die ebenfalls 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 6.3 g {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfid als Öl.

Beispiel 11

4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol

a) S-{5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-thioacetat

Eine Lösung von 7.3 g (E,Z)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-[4-(5-brompent-1-yloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en in 100 ml Aceton wird mit 2.99 g Kaliumthioacetat 1.5 Stunden bei 80 C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser versetzt, mit 300 ml Diethylether extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 6.4 g S-{5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-thioacetat als Öl.

b) (5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-pyridin-2-ylmethyl-sulfid

Eine Lösung von 6.2 g S-{5-[4-((*E,Z*)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-thioacetat in 50 ml Methanol und 30 ml Diethylether wird mit 2.5 ml 30%iger Natriummethylatlösung 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wird die Reaktionslösung aus 2.78 g 2-Picolylchlorid Hydrochlorid in 30 ml Methanol und 3.8 ml 30%iger Natriummethylatlösung, die ebenfalls 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 6.7 g (5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-pyridin-2-ylmethyl-sulfid als Öl.

c) 4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 6.6 g (5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-pyridin-2-ylmethyl-sulfid in 100 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 4.13 g N,N-Dimethylanilin und 5.85 g Aluminiumchlorid 2 Stunden im Eisbad gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mit 2-normaler Natronlauge basisch gestellt, über Celite filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen, die organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Aceton chromatographiert. Man erhält 3.5 g 4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 115-121 °C.

Beispiel 12

4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 2 g 4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol in 80 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 4 ml Wasser und 995 mg Natriumperiodat versetzt und 18 Stunden gerührt. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Wasser / Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan / Aceton chromatographiert. Man erhält 1.8 g 4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 116-120 °C.

Beispiel 13

4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 1 g 4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol in 30 ml 1,2-Dichlorethan und 30 ml *tertiär*-Butanol wird bei Raumtemperatur mit 0.45 g 55%iger 3-Chlorperbenzoësäure versetzt und 1 Stunde gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumsulfatlösung und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 0.9 g 4-((*E,Z*)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 112-114 °C.

Beispiel 14

(5-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid

a) 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-butan-1-ol

Eine Lösung von 23.4 g 1,4-Diiodbenzol in 124 ml Tetrahydrofuran wird bei -70 °C unter Stickstoff mit 45 ml einer 1.6-molaren Butyllithiumlösung tropfenweise versetzt und 5 Minuten nachgerührt. Dann wird eine Lösung von 18 g 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-2-phenyl-butan-1-on [D. W. Robertson, J. A. Katzenellenbogen, D. J. Ellen, A. Rorke, B. S. Katzenellenbogen, *J. Steroid Biochem.*, 1982, 16, 1-13] in 180 ml Tetrahydrofuran zuge-tropft, durch Beendigung der Kühlung auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung werden 60 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben,

mit Diethylether verdünnt, mit Wasser neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Pentan / Diethylether chromatographiert. Man erhält 31.5 g 1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-butan-1-ol als Öl.

b) *(E,Z)*-1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-en

Eine Suspension von 31 g 1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-butan-1-ol in 550 ml Methanol und 150 ml Diethylether wird mit 18 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die ausgefallene Substanz abfiltriert, die Mutterlauge auf 25% eingeengt und eine zweites Kristallisat abfiltriert. Man erhält 27.4 g *(E,Z)*-1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-en als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 125-127 °C.

c) 4-[(*E,Z*)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol

Eine Lösung von 26.6 g *(E,Z)*-1-(4-Benzylxy-phenyl)-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-en in 500 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 19.6 ml N,N-Dimethylanilin und 27.4 g Aluminiumchlorid 1 Stunde im Eisbad gerührt. Zur Aufarbeitung wird portionsweise mit 250 ml 2-normaler Salzsäure versetzt mit Dichlormethan verdünnt, die organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und aus Hexan kristallisiert. Man erhält 17.3 g 4-[(*E,Z*)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 133-135 °C.

d) *(E,Z)*-1-[4-(5-Brompentyloxy)-phenyl]-1-(4-iodphenyl)-2-phenyl-but-1-en

Eine Suspension von 8 g 4-[(*E,Z*)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol in 100 ml Acetonitril wird mit 3.28 g Kaliumcarbonat und 2.9 ml 1-Brom-5-chlor-pentan 9.5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt, dreimal mit Essigester extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 9.2 g *(E,Z)*-1-[4-(5-Chlor-pentyloxy)-phenyl]-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-en als Öl.

Eine Lösung von 9.0 g *(E,Z)*-1-[4-(5-Chlor-pentyloxy)-phenyl]-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-en in 275 ml Ethylmethylketon wird mit 9 g Natriumiodid 9.5 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird i.Vak. eingeengt, auf Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt, und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 10.3 g *(E,Z)*-1-[4-(5-Brompentyloxy)-phenyl]-1-(4-iodphenyl)-2-phenyl-but-1-en. Durch Kristallisation aus Hexan erhält man das reine *(E)*-1-[4-(5-Brompentyloxy)-phenyl]-1-(4-iodphenyl)-2-phenyl-but-1-en als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 78-80 °C.

e) (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iodphenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid

Eine Lösung von 5.17 g 4,4,4,5,5-Pentafluorpentylthioacetat in 22 ml Methanol wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 4.1 ml (22.2 mMol) Natriummethylatlösung in Methanol versetzt und 0.5 Stunden nachgerührt. Dieses Reaktionsgemisch gibt man zu einer Lösung von 9.1 g (E,Z)-1-[4-(5-Iod-pentyloxy)-phenyl]-1-(4-iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-en in 80 ml Methanol und 30 ml Diethylether und röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird i.Vak. eingeengt, mit Wasser aufgenommen mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit Wasser neutralgewaschen, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 9.4 g (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid als Öl.

Beispiel 15

(5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid

Eine Lösung von 8.0 g (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid in 260 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 11 ml Wasser und 3.0 mg Natriumperiodat versetzt und 21 Stunden gerührt. Dann wird i.Vak. zur Trockne eingeengt, mit Wasser aufgenommen, dreimal mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan / Methyl-*tertiär*-Butylether chromatographiert. Man erhält 6.7 g (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid. Erneute Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Essigester und Kristallisation aus Hexan liefert 4.9 g reines (5-{4-[(E)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 85-87°C.

Beispiel 16

3-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

a) 1-[4-(5-Chlorpentyloxy)phenyl]-2-phenyl-butan-1-on

Man versetzt eine Lösung von 2.31 g (9,6 mmol) 4-Hydroxy-2'-phenylbutyrophonen und 1.56 ml (12.0 mmol) 1-Brom-5-chlorpentan in 200 ml Acetonitril mit 1.59 g (11,5 mmol) Kaliumcarbonat und erhitzt über Nacht (16 Stunden) am Rückfluß. Zur Aufarbeitung nimmt man das Reaktionsgemisch in Essigester / Wasser auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, Gradient bis 95:5), Ausbeute 2.79 g (84 %) als Öl.

b) 1-[4-(5-Jodpentyloxy)phenyl]-2-phenylbutan-1-on

Man löst 2.79 g (8,09 mmol) des unter 16a) beschriebenen Chlorids in 50 ml Aceton, versetzt mit 3.02 g (20.2 mmol) Natriumiodid und erhitzt drei Tage unter Rühren am Rückfluß. Zur Aufarbeitung filtriert man vom Niederschlag ab, engt ein und nimmt den Rückstand in Essigester auf. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren vom Trockenmittel zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält das Iodid (3.43 g, 97 %) als Öl.

c) 1-[4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentansulfenyl)pentyloxy]-phenyl]-2-phenylbutan-1-on

Zu einer Lösung von 3.86 g (16.3 mmol) 4,4,5,5,5-Pentafluorpentylthioacetat in 30 ml Methanol gibt man 0.77 g (14.2 mmol) Natriummethylat und röhrt 30 Minuten unter Sauerstoffausschluß bei Raumtemperatur. Anschließend versetzt man mit 3.13 g (7.17 mmol) 1-[4-(5-Jodpentyloxy)phenyl]-2-phenylbutan-1-on in 20 ml Tetrahydrofuran und läßt noch zwei Stunden bei Raumtemperatur weiterröhren. Zur Aufarbeitung gibt man das Reaktionsgemisch auf Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan/Aceton 9:1), Ausbeute 3.53 g (97 %) als Öl.

d) 3-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Zu einer Lösung von 2.14 g (12 mmol) 3-Bromphenol in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei -70 °C 15 ml (24.5 mmol) Butyllithium in Hexan. Nach vollendeter Zugabe

läßt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C auftauen, kühlt dann erneut auf -70 °C ab und versetzt tropfenweise mit einer Lösung von 1.50 g (3.0 mmol) des oben beschriebenen Diarylbutanons in 10 ml Tetrahydrofuran. Nach einer Stunde wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Man nimmt in Essigester auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/Essigester, Gradient bis 4:1), Ausbeute 0.965 g (54 %). Zur Dehydratisierung löst man 0.71 g (1.19 mmol) dieses tert. Alkohols in 20 ml Methylenechlorid und versetzt unter Rühren mit 0.1 g p-Toluolsulfinsäure. Innerhalb einer Stunde erfolgt bei Raumtemperatur die Abspaltung von Wasser. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Essigester, 9:1), Ausbeute 0.564 g (82 %) als Öl (Isomerengemisch E / Z = 1:3) nach Trocknung im Vakuum. Die Isomeren lassen sich an Kieselgel chromatographisch trennen (Cyclohexan/Aceton 85:15).

Beispiel 17

3-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Zu einer Lösung von 61 mg (0.11 mmol) des Sulfids aus dem obigen Beispiel 16 in 2 ml Methanol gibt man 3 Tropfen Wasser und versetzt mit 50 mg Natriumperiodat. Anschließend läßt man fünf Stunden bei Raumtemperatur rühren. Zur Aufarbeitung nimmt man das Reaktionsgemisch in Essigester/Wasser auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Essigester). Man erhält 48.7 mg (77 %) Sulfoxid als E / Z Gemisch (1:3) in Form eines Öls.

Beispiel 18

4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

a) (E,Z)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(2-chlorethoxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en

Eine Lösung von 20 g 4-[(E,Z)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol in 264 ml Acetonitril wird mit 8.6 g Kaliumcarbonat und 5 ml 1-Brom-2-chlorethan 28 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird i.Vak. eingeengt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 16.1 g (E,Z)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(2-chlorethoxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en vom Schmelzpunkt 65-67 °C.

b) 4-<{(E,Z)-1-[4-(2-Chlor-ethyloxy)-phenyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-phenol

Eine Lösung von 16 g (E,Z)-1-(4-Benzyloxyphenyl)-1-[4-(2-chloorethyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en in 325 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 13 ml N,N-Dimethylanilin 5 Minuten gerührt und anschließend mit 18.1 g Aluminiumtrichlorid 1.5 Stunden bei 0 °C nachgerührt. Dann wird unter Eiskühlung mit 2n-Salzsäure angesäuert, auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 11.6 g 4-<{(E,Z)-1-[4-(2-Chlor-ethyloxy)-phenyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-phenol vom Schmelzpunkt 120-125 °C.

c) 4-<{(E,Z)-1-[4-(2-Iod-ethyloxy)-phenyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-phenol

Eine Lösung von 11.5 g 4-<{(E,Z)-1-[4-(2-Chlor-ethyloxy)-phenyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-phenol in 480 ml Ethylmethylketon wird mit 16.8 g Natriumiodid 27 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird i.Vak. eingeengt, mit Essigester verdünnt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 13.8 g 4-<{(E,Z)-1-[4-(2-Iod-ethyloxy)-phenyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-phenol vom Schmelzpunkt 128-133 °C.

d) 4-((E,Z)-1-{4-[2-(Methylamino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 1 g 4-<{(E,Z)-1-[4-(2-Iod-ethyloxy)-phenyl]-2-phenyl-but-1-enyl}-phenol in 12.5 ml Dimethylformamid wird mit 2 ml einer 40%igen, wässrigen Methylaminlösung 0.5 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 683 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(Methylamino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol als Kristalle vom Schmelzpunkt 85-88 °C.

e) 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Eine Lösung von 800 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(Methylamino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol in 12 ml Dimethylformamid wird mit 1.2 g (2-Iod-ethyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid in 2 ml Dimethylformamid tropfenweise versetzt und 3 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 512 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-

(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol als Öl.

f) 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

Zu einer Lösung von 300 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol in 10 ml Methanol gibt man 0.5 ml Wasser und versetzt mit 175 mg Natriumperiodat. Anschließend lässt man 6.5 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Zur Aufarbeitung nimmt man das Reaktionsgemisch in Essigester / Wasser auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan / Aceton). Man erhält 177 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol als E / Z Gemisch (1:1) vom Schmelzpunkt 72-78 °C.

Beispiel 19

4-(1-{4-[(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

Zu einer Lösung von 620 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol in 20 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 310 mg *m*-Chlorperbenzoësäure portionsweise zu. Anschließend lässt man 2 Stunden bei 0 °C röhren. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan / Essigester). Man erhält 350 mg 4-((E,Z)-1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol als E / Z Gemisch (1:1) vom Schmelzpunkt 126-129 °C.

Beispiel 20

N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-methylacetamid

a) (E,Z)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-chlorhexyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en

Eine Lösung von 4 g 4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenol in 53 ml Acetonitril wird mit 1.73 g Kaliumcarbonat und 1.78 ml 1-Brom-6-chlorhexan 24 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird i. Vak. eingeengt, auf Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 4.85 g (*E,Z*)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-chlorhexyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en vom Schmelzpunkt 82-85 °C.

b) (*E,Z*)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-iodhexyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en

Eine Lösung von 1.85 g (*E,Z*)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-chlorhexyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en in 65 ml Ethylmethylketon wird mit 9 g Natriumiodid 24 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird i. Vak. eingeengt, auf Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt, und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 2.2 g (*E,Z*)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-iodhexyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en.

c) 6-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexyl-thioacetat

Eine Lösung von 2.2 g (*E,Z*)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-iodhexyloxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en in 30 ml Aceton wird mit 1.22 g Kaliumthioacetat 3 Stunden bei 60 °C Badtemperatur gerührt. Dann wird i. Vak. eingeengt, auf Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, neutralgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt, und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 1.6 g 6-{4-[(*E,Z*)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexyl-thioacetat vom Schmelzpunkt 70-72 °C.

d) 2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-butyl-N-methylacetamid

Eine Lösung von 1.5 g (E,Z)-1-(4-Benzylxyphenyl)-1-[4-(6-iodhexylxy)-phenyl]-2-phenylbut-1-en in 10 ml Methanol und 5 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit 0.5 ml einer 30%igen Natriummethylatlösung 0.5 Stunden gerührt, dann mit einer Lösung von 625 mg N-Butyl-N-methyl-bromacetamid in 1 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben, mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 1.4 g 2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-butyl-N-methylacetamid als Öl.

e) N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-methylacetamid

Eine Lösung von 1.3 g 2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-Benzylxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-butyl-N-methylacetamid in 20 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 0.76 ml N,N-Dimethylanilin 5 Minuten gerührt und anschließend mit 1.06 g Aluminiumtrichlorid 3 Stunden bei 0 °C nachgerührt. Dann wird unter Eiskühlung mit 2n-Salzsäure angesäuert, auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, i.Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan / Essigester chromatographiert. Man erhält 1.04 g N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-methylacetamid als Öl.

Beispiel 21

N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexansulfinyl)-N-methylacetamid

Zu einer Lösung von 600 mg N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-methylacetamid in 20 ml Methanol gibt man 1 ml Wasser und versetzt mit 252 mg Natriumperiodat. Anschließend lässt man 17 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Zur Aufarbeitung nimmt man das Reaktionsgemisch in Essigester / Wasser auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan / Aceton). Man erhält 501 mg N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexansulfinyl)-N-methylacetamid vom Schmelzpunkt 75-79 °C.

Beispiel 22

N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexansulfonyl)-N-methylacetamid

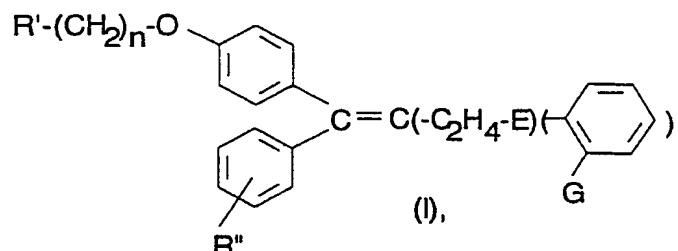
Eine Lösung von 200 mg N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexansulfonyl)-N-methylacetamid in 10 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 100 mg *m*-Chlorperbenzoësäure portionsweise versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumthiosulfat versetzt, auf Wasser gegeben, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Hexan / Essigester). Man erhält 128 mg N-Butyl-2-(6-{4-[(E,Z)-1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-hexansulfonyl)-N-methylacetamid vom Schmelzpunkt 52-55 °C.

Zusätzlich wurden in analoger Weise die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

- 4-(1-{4-[4-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfonyl)-butyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 103 - 110°C
- 4-(1-{4-[6-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfonyl)-hexyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 72 - 76°C
- 4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfonyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 76 - 80°C
- 4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfonyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 60 - 63°C
- 4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-propyl-amino-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 46 - 50°C
- 4-(1-{4-[3-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfonyl)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 69 - 73°C
- 4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-ethyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 63 - 68°C
- 4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-propyl-amino-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol; Schmelzpunkt 52 - 55°C
- N-Butyl-2-(4-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl-phenoxy}-butansulfonyl)-N-methylacetamid., Schmelzpunkt 43-47 °C
- N-Butyl-2-(4-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl-phenoxy}-pentansulfonyl)-N-methylacetamid; Schmelzpunkt 38-41 °C

PATENTANSPRÜCHE

1. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I



worin

n eine ganze Zahl von 1 bis 10,
 R' einen schwefelhaltigen organischen Rest,
 R'' ein Wasserstoffatom, ein Jodatom oder eine Hydroxygruppe,
 E ein Wasserstoffatom,
 G ein Wasserstoffatom oder
 E und G gemeinsam eine Methylenbrücke
 bedeuten.

2. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in denen n 2, 3, 4, 5 oder 6 ist.
3. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R' eine Gruppe der Formel



in der A entweder eine direkte Bindung oder eine Aminobrücke -NR¹-(CH₂)_l-, worin R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und l für eine ganze Zahl von 1-5 steht,
 x 0,1 oder 2,
 B entweder eine direkte Bindung oder eine gesättigte oder ungesättigte, aliphatische, lineare oder verzweigte Kette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und
 R einen aus der Gruppe der Substituenten Wasserstoffatom, teilweise oder vollständig fluorierte gesättigte, aliphatische, lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder Heteroarylrest, Amidrest der Formel -C(O)NR¹R², worin R¹ und R², identisch oder verschieden, ein Wasserstoffatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest

mit 1-8 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch einen oder mehrere Reste, ausgewählt unter den Aryl-, Alkyl- oder Dialkylamino-, Hydroxy-, Halogen- oder veresterten Carboxylresten, darstellen oder R¹ und R² mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere Heteroatome, ausgewählt unter den Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatomen, enthält und gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei zumindest einer der Substituenten R¹ und R² kein Wasserstoffatom ist, ausgewählten Rest bedeuten, ist.

4. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R" ein Wasserstoffatom ist.
5. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R" eine Hydroxygruppe ist.
6. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R" ein Iodatom ist.
7. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin E und G jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten.
8. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin E und G gemeinsam eine Methylenbrücke bedeuten.
9. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß diese als E-Isomere vorliegen.
10. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß diese als Z-Isomere vorliegen.
11. Triphenylethylene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß deren Substituent -O-(CH₂)_n-R' ausgewählt ist aus der Gruppe der Substituenten
-O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
-O-(CH₂)₅-S-(CH₂)₃-C₂F₅
-O-(CH₂)₅-SO₂-(CH₂)₃-C₂F₅
-O-(CH₂)₅-SO₂-CH₂-(2-Pyridinyl)
-O-(CH₂)₅-SO-CH₂-(2-Pyridinyl)
-O-(CH₂)₅-S-CH₂-(2-Pyridinyl)

-O-(CH₂)₆-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₅-SO-CH₂-C≡C-Phenyl
 -O-(CH₂)₄-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₆-S-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₆-SO-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₆-SO₂-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₅-S-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₅-SO-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₅-SO₂-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₄-S-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₄-SO-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₄-SO₂-CH₂-C(O)-N(CH₃)(n-Butyl)
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₃-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-SO₂-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₂-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₅-CH₃
 -O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₃-CH₃
 -O-(CH₂)₅-SO-(CH₂)₄-CH₃
 -O-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₂-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₂-SO-(CH₂)₃-C₂F₅
 -O-(CH₂)₃-N(CH₃)-(CH₂)₃-SO-(CH₂)₃-C₂F₅.

12. Triphenylethylene nach Anspruch 1, nämlich

{5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfon
 4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol

4-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
 4-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
 (4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)-{6-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-hexyl}-sulfoxid
 (3-Phenylprop-2-anyl)-{5-[4-((E,Z)-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-ylidenmethyl)-phenoxy]-pentyl}-sulfoxid
 {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfoxid
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfid
 4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethysulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol
 4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol
 4-((E,Z)-2-Phenyl-1-{4-[5-(pyridin-2-ylmethansulfonyl)-pentyloxy]-phenyl}-but-1-enyl)-phenol
 (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfid
 (5-{4-[(E,Z)-1-(4-Iod-phenyl)-2-phenyl-but-1-enyl]-phenoxy}-pentyl)-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
 3-(1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfidyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
 3-((E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1-enyl)-phenol
 (E,Z)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfinyl)-pentyloxy] phenyl}-1-(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en
 (E)-1-{4-[5-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfinyl)-pentyloxy]-phenyl}-1-(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en
 {5-[4-((E,Z)-1,2-Diphenyl-but-1-enyl)-phenoxy]-pentyl}-pyridin-2-ylmethyl-sulfon
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1(Z)-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
 {5-[4-(1,2-Diphenyl-but-1(E)-enyl)-phenoxy]-pentyl}-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-sulfoxid
 4-(1-{4-[4-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-butyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
 4-(1-{4-[6-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentansulfinyl)-hexyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

4-(1-{4-[(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-ethyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
(Z)-4-{12-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-1-[4-(5-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfinyl)-pentyloxy)-phenyl]-2-phenyldodec-1-enyl}-phenol
(E)-4-{12-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-1-[4-(5-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfinyl)-pentyloxy)-phenyl]-2-phenyldodec-1-enyl}-phenol
N-Butyl-2-(6-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl]-phenoxy}-hexylthio)-N-methylacetamid
N-Butyl-2-(6-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl]-phenoxy}-hexansulfinyl)-N-methylacetamid
N-Butyl-2-(6-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl]-phenoxy}-hexansulfonyl)-N-methylacetamid
(Z)-4-{12-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfonyl)-1-[4-(5-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylsulfonyl)-pentyloxy)-phenyl]-2-phenyldodec-1-enyl}-phenol
4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylthio)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfinyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-propyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[2-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfonyl)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[2-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-propyl-amino)-ethyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{3-[4-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylthio)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-ethyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-propyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[3-(4,4,5,5,5-Pentafluor-pentylsulfinyl)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-2-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-ethyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol
4-(1-{4-[3-(N-Methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfinyl)-propyl-amino)-propyloxy]-phenyl}-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl)-phenol

N-Butyl-2-(4-{4-[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl-phenoxy}-butansulfinyl)-N-methylacetamid

N-Butyl-2-(4-{4[1-(4-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1(E,Z)-enyl-phenoxy}-pentansulfinyl)-N-methylacetamid.

13. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/03034

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|-----------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07C317/18 C07C317/28 C07C317/44 C07C323/12 C07C323/60 C07D213/32 C07D213/34 A61K31/10 A61K31/44 | | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | | | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07C C07D | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | | | | Relevant to claim No. |
| X | EP,A,0 589 039 (ASAHI KASEI KOGYO) 30 March 1994 see compound 51 --- JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 258, no. 6, 25 March 1983, BALTIMORE, MD, US, pages 3487-3495, XP002016493 J.A. KATZENELLENBOGEN, ET AL.: "Efficient and highly selective covalent labelling of the oestrogen receptor with [3H]tamoxifen aziridine" see compound 6a --- -/- | | | | 1,2,4,7, 10,13,14 |
| X | | | | | 1,2,4,7, 10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | | | | |
| *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 22 October 1996 | | | Date of mailing of the international search report 31.10.96 | | |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016 | | | Authorized officer English, R | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/03034

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 25, no. 2, February 1982, WASHINGTON, DC, US, pages 167-171, XP002016494 D.W. ROBERTSON, ET AL.: "Antioestrogen basicity-activity relationships: a comparison of the oestrogen receptor binding and antiuterotropic potencies of several analogues of (Z)-1,2-diphenyl-1- [dimethylamino]ethoxy]phenyl]-butane (tamoxifen, nolvadex) having altered basicity" see compound 5 --- | 1-4,7,10 |
| A | US,A,4 536 516 (M.J. HARPER, ET AL.) 20 August 1985 see the whole document --- | 1,13,14 |
| A | EP,A,0 331 983 (HOFFMANN-LA ROCHE) 13 September 1989 see page 3, line 1 - line 29 --- | 1,13 |
| A | FR,A,2 685 332 (ROUSSEL UCLAF) 25 June 1993 see page 1 - page 2 ----- | 1,13,14 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 96/03034

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------|------------------|
| EP-A-589039 | 30-03-94 | JP-A- | 4330043 | 18-11-92 |
| | | JP-A- | 4330071 | 18-11-92 |
| | | JP-A- | 4356447 | 10-12-92 |
| | | JP-A- | 5017424 | 26-01-93 |
| | | JP-A- | 5039250 | 19-02-93 |
| | | JP-A- | 5043522 | 23-02-93 |
| | | JP-A- | 5112511 | 07-05-93 |
| | | AU-B- | 659157 | 11-05-95 |
| | | AU-A- | 1740292 | 21-12-92 |
| | | CA-A- | 2109426 | 31-10-92 |
| | | WO-A- | 9219585 | 12-11-92 |
| US-A-4536516 | 20-08-85 | BE-A- | 678807 | 30-09-66 |
| | | CH-A- | 441286 | |
| | | CH-A- | 538447 | 15-08-73 |
| | | DE-A- | 1568834 | 26-11-70 |
| | | FR-M- | 6841 | 08-04-69 |
| | | FR-E- | 90418 | 21-02-68 |
| | | FR-A- | 1502607 | 07-02-68 |
| | | GB-A- | 1064629 | |
| | | BE-A- | 637389 | |
| | | DE-A- | 1468088 | 31-07-69 |
| | | GB-A- | 1013907 | |
| EP-A-331983 | 13-09-89 | AT-T- | 115573 | 15-12-94 |
| | | AU-A- | 3025789 | 24-08-89 |
| | | BG-B- | 60935 | 28-06-96 |
| | | CN-B- | 1030702 | 17-01-96 |
| | | DE-D- | 58908751 | 26-01-95 |
| | | ES-T- | 2065929 | 01-03-95 |
| | | FI-B- | 91860 | 13-05-94 |
| | | IL-A- | 89327 | 29-12-94 |
| | | JP-A- | 2003629 | 09-01-90 |
| | | PT-B- | 89814 | 29-07-94 |
| | | SI-A- | 8910395 | 31-12-94 |
| | | SU-A- | 1766257 | 30-09-92 |
| | | SU-A- | 1752186 | 30-07-92 |
| | | US-A- | 5378705 | 03-01-95 |
| | | US-A- | 4940707 | 10-07-90 |
| | | US-A- | 5106981 | 21-04-92 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 96/03034

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---------|------------------|
| EP-A-331983 | | US-A- | 5250562 | 05-10-93 |
| FR-A-2685332 | 25-06-93 | AU-B- | 666916 | 29-02-96 |
| | | AU-A- | 3357093 | 28-07-93 |
| | | CA-A- | 2124339 | 08-07-93 |
| | | CN-A- | 1075722 | 01-09-93 |
| | | EP-A- | 0623140 | 09-11-94 |
| | | FI-A- | 942944 | 17-06-94 |
| | | WO-A- | 9313123 | 08-07-93 |
| | | HU-A- | 68068 | 29-05-95 |
| | | JP-T- | 7502281 | 09-03-95 |
| | | NZ-A- | 246624 | 21-12-95 |
| | | ZA-A- | 9209859 | 20-12-93 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/03034

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07C317/18 C07C317/28 C07C317/44 C07C323/12 C07C323/60 C07D213/32 C07D213/34 A61K31/10 A61K31/44 | | | | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | | | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07C C07D | | | | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | | | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | | | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | | | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | | | | Betr. Anspruch Nr. |
| X | EP,A,0 589 039 (ASAHI KASEI KOGYO) 30.März 1994 siehe Verbindung 51 --- | | | | 1,2,4,7, 10,13,14 |
| X | JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 258, Nr. 6, 25.März 1983, BALTIMORE, MD, US, Seiten 3487-3495, XP002016493 J.A. KATZENELLENBOGEN, ET AL.: "Efficient and highly selective covalent labelling of the oestrogen receptor with [3H]tamoxifen aziridine" siehe Verbindung 6a --- | | | | 1,2,4,7, 10 |
| | | | | | -/- |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | | | | <input checked="" type="checkbox"/> Siche Anhang Patentfamilie |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | | | | | |
| 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | | | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absendeadatum des internationalen Recherchenberichts | | | |
| 22. Oktober 1996 | | 31.10.96 | | | |
| Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016 | | | Bevollmächtigter Bediensteter English, R | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| |
|------------------------------|
| Internationales Aktenzeichen |
| PCT/EP 96/03034 |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 25, Nr. 2, Februar 1982, WASHINGTON, DC, US, Seiten 167-171, XP002016494 D.W. ROBERTSON, ET AL.: "Antioestrogen basicity-activity relationships: a comparison of the oestrogen receptor binding and antiuterotropic potencies of several analogues of (Z)-1,2-diphenyl-1- [dimethylamino]ethoxy]phenyl]-butane (tamoxifen, nolvadex) having altered basicity" siehe Verbindung 5 --- | 1-4,7,10 |
| A | US,A,4 536 516 (M.J. HARPER, ET AL.) 20.August 1985 siehe das ganze Dokument --- | 1,13,14 |
| A | EP,A,0 331 983 (HOFFMANN-LA ROCHE) 13.September 1989 siehe Seite 3, Zeile 1 - Zeile 29 --- | 1,13 |
| A | FR,A,2 685 332 (ROUSSEL UCLAF) 25.Juni 1993 siehe Seite 1 - Seite 2 ----- | 1,13,14 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/03034

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|--|--|
| EP-A-589039 | 30-03-94 | JP-A- 4330043 JP-A- 4330071 JP-A- 4356447 JP-A- 5017424 JP-A- 5039250 JP-A- 5043522 JP-A- 5112511 AU-B- 659157 AU-A- 1740292 CA-A- 2109426 WO-A- 9219585 | 18-11-92 18-11-92 10-12-92 26-01-93 19-02-93 23-02-93 07-05-93 11-05-95 21-12-92 31-10-92 12-11-92 |
| US-A-4536516 | 20-08-85 | BE-A- 678807 CH-A- 441286 CH-A- 538447 DE-A- 1568834 FR-M- 6841 FR-E- 90418 FR-A- 1502607 GB-A- 1064629 BE-A- 637389 DE-A- 1468088 GB-A- 1013907 | 30-09-66 15-08-73 26-11-70 08-04-69 21-02-68 07-02-68 |
| EP-A-331983 | 13-09-89 | AT-T- 115573 AU-A- 3025789 BG-B- 60935 CN-B- 1030702 DE-D- 58908751 ES-T- 2065929 FI-B- 91860 IL-A- 89327 JP-A- 2003629 PT-B- 89814 SI-A- 8910395 SU-A- 1766257 SU-A- 1752186 US-A- 5378705 US-A- 4940707 US-A- 5106981 | 15-12-94 24-08-89 28-06-96 17-01-96 26-01-95 01-03-95 13-05-94 29-12-94 09-01-90 29-07-94 31-12-94 30-09-92 30-07-92 03-01-95 10-07-90 21-04-92 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/03034

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|--------------------------------|---------|----------------------------|
| EP-A-331983 | | US-A- | 5250562 | 05-10-93 |
| FR-A-2685332 | 25-06-93 | AU-B- | 666916 | 29-02-96 |
| | | AU-A- | 3357093 | 28-07-93 |
| | | CA-A- | 2124339 | 08-07-93 |
| | | CN-A- | 1075722 | 01-09-93 |
| | | EP-A- | 0623140 | 09-11-94 |
| | | FI-A- | 942944 | 17-06-94 |
| | | WO-A- | 9313123 | 08-07-93 |
| | | HU-A- | 68068 | 29-05-95 |
| | | JP-T- | 7502281 | 09-03-95 |
| | | NZ-A- | 246624 | 21-12-95 |
| | | ZA-A- | 9209859 | 20-12-93 |